Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Hautklinik Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. Mulzer)

Über Impfmalaria und deren Coupierung

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT HAMBURG

vorgelegt von

Dr. med. Abdel Masih Gayed
aus Kairo-Sohag
Aegypten

HAMBURG 1928

Druck von
F. Brünnler, Hamburg 24, Mühlendamm 38

Referent:
Prof. Dr. Mulzer.

Historisches.

Die Infektionstherapie der Syphilis fußt auf der alten empirischen Beobachtung, daß die Lues, besonders deren quartäre Erscheinungsformen nicht selten durch Ueberstehen interkurrenter Infektionskrankheiten auffällig günstig beeinflußt wird. In der älteren medizinischen Literatur findet man naturgemäß derartige Angaben spärlicher und nur sporadisch; Im allgemeinen wird im umfassenden Sinne des Wortes nur von Psychosen gesprochen, nicht jedoch speziell von Paralyse und Tabes, die ja als Folgeerkrankungen der Syphilis erst neuerdings in ihrer vollen klinischen Bedeutung erkannt worden sind. Besonders nach Erysipel, Typhus abdominalis, Variola vera, Malaria, fieberhafter Furunkulose wurden wiederholt deutliche Besserungen von Psychosen beobachtet, die zu eingehenderen Mitteilungen in der Fachpresse Veranlassung gaben, ohne daß es zu einem systematischen Verfolgen dieser heute als so aussichtsreich erkannten Wege gekommen wäre. In erster Linie waren es Irrenärzte, die auf derartige Beobachtungen stießen. Bereits 1864 hatte Nasse, angeregt durch die Dissertation von Koster, Bonn 1848, vorgeschlagen, Irrenanstalten in Sumpffiebergegenden zu verlegen, um durch absichtliches Überstehen einer natürlichen Malaria Geisteskrankheiten zu bessern und langfristige Remissionen zu erzielen. Ganz ähnliche Beobachtungen stammen von Leidesdorf, Costa, Rosenblum, Schlager u. a. und sprechen für den großen Nutzen der Infektionstherapie. In einer sehr umfassenden Arbeit konnten Matauschek und Pilcz zeigen, daß unter 241 Syphiliskranken, die interkurrent akute Infektionskrankheiten durchgemacht hatten, kein Fall von progressiver Paralyse oder Tabes dorsales vorkam, während sich unter 4137 nicht-interkurrent erkrankten Syphilitikern 7 Tabesfälle und 9 Fälle von Lues cerebri befanden. In einer katamnestischen Arbeit konnte neuerdings H. Ruge auch an dem Material des Hamburger Institutes für Schiffs- und Tropenkrankheiten das verhältnismäßig seltene Vorkommen von progressiver Paralyse nach interkurrenten fieberhaften Infektionskrankheiten nachweisen. Ruge bezieht sich bei seinen statistischen Erhebungen auf im Ganzen 187 Fälle, also ein relativ kleines Material, was auch der Autor besonders hervorhebt.

Univ. ex., StaatsBibl., Hamburg, 19 Dez 1985

Daß auch im Tertiärstadium der Syphilis recht gute Einwirkungen durch interkurrente akute Infektionskrankheiten zu verzeichnen sind, beweist z. B. eine Mitteilung von Kaposi aus dem Jahre 1891; Kaposi schreibt: „Während fieberhafter Erkrankungen bilden sich papulöse und gummöse syphilitische Infiltrate der Haut zurück und bleiben auch nach der Rekonvaleszenz eine Zeit aus. Ein dauerndes Ausbleiben habe ich nach Variola und Erysipel aber nur in solchen Fällen gesehen, in welchen vor der akuten, interkurrierenden Erkrankung bereits antisyphilitische Medikamente dem Organismus einverleibt worden waren. „Ricord und Després versuchte eine Beeinflussung der luetischen Erscheinungen durch künstliche Übertragung des Erosipels. In gleicher Richtung gehen die Versuche von Kaufmann und Stückgold, die ihre Erfahrungen in Dissertationen niederlegten. Diese und ähnliche Beispiele ließen sich mehren.

Das große Verdienst, den vermuteten Zusammenhängen gründlich nachgegangen zu sein und sie systematisch und konsequent verfolgt zu haben, gebührt unzweifelhaft Wagner v. Jauregg, dem Wiener Psychiater. Bereits 1887 hat dieser namhafte Autor in seiner ersten Publikation über diesen heute so aktuellen Gegenstand eine Fülle von Einzelbeobachtungen zusammengetragen und durch eigene wertvolle Beiträge ergänzt. Später ist er dann zunächst den Wegen der Vakzine- und Proteinkörperbehandlung gefolgt und hat sie als erster systematisch an der Paralyse erprobt. Im Jahre 1896 berichtete sein Schüler Boeck erstmalig über die Ergebnisse der von Wagner v. Jauregg inaugurierten Tuberkulintherapie bei quartärer Syphilis. Erst 1917 ging Wagner v. Jauregg dazu über, systematisch auch Malaria auf Paralytiker zu übertragen und wurde damit zum Begründer der eigentlichen Infektionstherapie der Lues. Seitdem sind von zahlreichen Klinikern Versuche mit Impfmalaria bei Syphilis gemacht worden und inzwischen klinische Ergebnisse angesammelt worden, die im Ganzen ein recht gutes und eindeutiges Bild von dem großen Wert dieser neuen Behandlungsmethode geben. Überblickt man die Geschichte der Impfbehandlung im Ganzen, so lassen sich 3 größere Abschnitte in in der Entwicklung konstatieren: Der erste Abschnitt ist als vorbereitende Zeit zu bezeichnen, ist charakterisiert durch mehr sporadisch auftauchende Beobachtungen und reicht bis zum Jahre 1887. Der zweite Abschnitt enthält an seinem Anfang die grundlegende Arbeit von Wagner v. Jauregg, in welcher er bereits mit großer Klarheit

das ganze Programm der modernen Infektionstherapie theoretisch festgelegt und begründet hat. Darüber hinaus finden wir von 1917 bis 1919 nur Heilbestrebungen, die auf unspezifische Fieberwirkungen mit unbelebten Stoffen (Heterovakzinationen und Proteinkörpertherapie-Protoplasmaaktivierung im Sinne Weichhardt's) gerichtet sind oder die Antiluetika (Salvarsan, Quecksilber, Wismut, Jod etc.) in der Paralysetherapie verwenden. Der dritte Abschnitt in der Geschichte der Infektionstherapie beginnt mit den ersten erfolgreichen Versuchen Wagner v. Jauregg's in den Jahren 1917 bis 1919, sowie mit den Rekurrenzimpfungen von Plaut und Steiner. Bei letzteren Heilbestrebungen sind ursprünglich allerdings andere Gesichtspunkte maßgebend gewesen, als der Impfmalaria zugrunde liegen. Beabsichtigt war hier ursprünglich, durch die Rekurrensüberimpfungen fermentative Prozesse einzuleiten, welche die Spirochaete pallida mitvernichten. Dieser Abschnitt, in dem die Impfmalaria im Mittelpunkt des Interesses steht, reicht bis in die Gegenwart und hat durch das systematische Studium zu einer weitgehenden Verbesserung unserer Kenntnisse über die Impfmalaria und deren therapeutischen Wert geführt.

Die klinischen Erfolge mit der Impfmalaria.

Die klinischen Erfolge mit der Impfmalaria bei progressiver Paralyse sind in einem hohen Prozentsatz von Fällen so eindeutig günstig, daß die Infektionstherapie um so mehr als großer Gewinn nach dem übereinstimmenden Urteil fast aller Autoren angesehen werden muß, als es ja vorher keine Methode gab, um die Paralyse irgendwie therapeutisch zu beeinflussen. Selbst die endolumbale Salvarsantherapie hatte, wie bekannt, völlig versagt, obgleich sie von allen Behandlungsmethoden noch am aussichtsreichsten erschien. Es ist hier nicht der Ort, um die sehr zahlreichen statistischen Erhebungen namhafter in- und ausländischer Autoren in allen Einzelheiten zusammenzustellen.

Als Maßstab für den Effekt der Impfmalaria bei Paralyse sei lediglich auf eine Literaturzusammenstellung von Driver, Gammel und Karnosh verwiesen, die bei 2336 Malariabehandelten Paralysen 27,5% Vollremissionen, 26,3 Teilremissionen und 46 % ungebesserte Fälle, darunter auch Todesfälle errechneten. Berücksichtigt werden muß bei derartigen statistischen Erhebungen ganz besonders die Art und Beschaffenheit des Krankenmaterials. Kurzdauernde Paralysen bei jüngeren Leuten geben im allgemeinen

eine wesentlich günstigere Prognose als ältere Patienten mit sehr weit vorgeschrittener Psychose. Werden Patienten, die eine vorwiegend günstige Prognose stellen lassen, der Impfmalaria unterworfen, so ist der Prozentsatz der Vollremissionen weit höher. So erzielte Gerstmann unter Berücksichtigung der Beschaffenheit des den Malariakuren unterworfenen Patientenmaterials in 74,3 % volle Remissionen und volle Wiederherstellung der Berufsfähigkeit. Die Behandlung der juvenilen bzw. galoppierenden Paralyse wird im allgemeinen als wenig aussichtsreich abgelehnt, Nach allem dürfte die Malariabehandlung der Paralyse heute um so mehr als Methode der Wahl gelten, als es nichts gibt, das man an die Stelle setzen könnte bzw. zumal es sonst keine Mittel gibt, die Paralyse irgendwie zu beeinflussen. Somit hat sich heute die Behandlung der Paralyse mit Impfmalaria einen festen Platz erobert und hat das Versuchsstadium, nachdem uns ausgedehnteste Statistiken zur Verfügung stehen, in jeder Beziehung verlassen. Über die Ergebnisse mit der Infektionstherapie bei Tabes dorsalés sind die Akten noch nicht geschlossen. Hier müssen erst weitere Mitteilungen abgewartetet werden, bevor sich Bindendes sagen läßt.

Kyrle, Wien, war der Erste, der dazu überging, das Indikationsgebiet der Infektionstherapie bedeutend zu erweitern. Er unterzog auch sekundär- und tertiärluetische Patienten mit spezifischen Liquorveränderungen der Malariabehandlung, desgl. Wassermann-resistente Lues-latens-Fälle. Dabei ging er von der Erwägung aus, daß spezifische Veränderungen in der Lumbalflüssigkeit zwar prognostisch nicht immer die Disposition zu metaluetischen Erkrankungen beweisen, daß aber derartige Patienten als besonders gefährdet anzusehen sind. Unter 205 mit Malaria behandelten Fällen ließen nur 3 nach einer Beobachtungszeit von $1^1/_2$ Jahren klinische Rückfälle erkennen, ein Ergebnis, das sich wesentlich von den statistischen Erhebungen an einem Material, das lediglich mit kombinierten Kuren behandelt wurde, unterscheidet. Die Liquorveränderungen bildeten sich zwar nicht regelmäßig in kurzer Zeit zurück, im Gegenteil, es wurde sogar in einem Teil der Fälle als Ausdruck für eine Reizung zunächst eine Verstärkung der Liquorveränderungen beobachtet, aber auf die Dauer wurde in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine weitgehende oder völlige Sanierung des Liquors festgestellt. Auch die hartnäckig-positive Wassermannsche Reaktion bei Lues latens wich in einem Teil der

Fälle nach Malariatherapie, ein Resultat, daß vorausgegangene kombinierte Kuren nicht zu erzielen vermochten. Die Mitteilungen Kyrle's spornten eine Reihe von Autoren zu umfangreicheren Nachprüfungen an und führten bei der weitaus größten Mehrzahl zu einer Bestätigung der Resultate Kyrle's. Als Vorkämpfer auf diesem Gebiete sind hervorzuheben: Bering und Scherber, welche durchweg die Angaben Kyrle's bestätigen konnten; Finger Wien, der 600 Fälle nach Kyrle's Angaben behandelte, gelangt zu der Ansicht, daß diese Behandlung als die erfolgreichste anzusehen ist. Diesen Autoren schließen sich insbesondere Heuck, München und Herr Professor Mulzer an, die gleichfalls auf großes Material gestützt, zu einer Anerkennung der Kyrle'schen Gesichtspunkte gelangen. Inzwischen hat sich die Zahl der Befürworter der Malaria-Kur bei Patienten mit luetischen Liquorveränderungen und hartnäckig-positiver WaR weiterhin erhöht. Ernstere Zwischenfälle, die dazu angetan wären, die Anwendung der Infektionstherapie einzuschränken, wurden von den genannten Autoren kaum beobachtet. Allerdings wurden die für die Malariakuren ausersehenen Patienten vorher einer gründlichen, innermedizinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen und nur solche Patienten mit Malaria geimpft, denen die Anstrengungen einer Infektionstherapie aller Voraussicht nach ohne Bedenken zugemutet werden konnten. Nur wenige Autoren, wie E. Hoffmann, Bonn, Scholtz, Königsberg und Buschke, Berlin, halten vorläufig an dem alten konservativen Behandlungsschema — Maximal-Frühbehandlung mit kombinierter Salvarsan-Wismutkur, bezw. Salvarsanschläge etc. — fest, offenbar, weil ihnen die Malariatherapie zu eingreifend erscheint. Die von den erstgenannten Autoren mitgeteilten guten Resultate mit der Malariatherapie dürften jedoch dazu angetan sein, der Malariabehandlung der Frühlues mit spezifischen Liquorveränderungen und hartnäckig-positiver WaR zu einem sicheren Siege zu verhelfen. Auch auf diesem Gebiete muß der Standpunkt eingenommen werden, daß die Behandlung der sekundären und tertiären Lues sowie der Lues latens seropositiva zweifellos längst aus dem Versuchsstadium herausgetreten ist. In Zukunft wird es sich empfehlen, alle in Frage kommenden Fälle, welche die Vorbedingungen für ein gutes Überstehen der Impfmalaria erfüllen und die unter die oben genannten Indikationen fallen, der Infektionstherapie zu unterziehen.

Neuerdings wird auch über eine günstige Beeinflussung besonders der chronischen Gonorrhoe, durch Infektionstherapie berichtet. Heuck, Bering und Herr Professor Mulzer sahen wiederholt bei Patienten, die wegen Lues der Malariakur unterzogen wurden und die gleichzeitig eine Gonorrhoe hatten, ein dauerndes Negativwerden der Abstriche und zwar auffälligerweise auch ohne irgendeine Lokaltherapie. Das legt den Gedanken nahe, auch die Gonorrhoe in hartnäckigen Fällen durch Infektionstherapie zu beeinflussen. Ob sich diese Behandlung jedoch für Patienten, die lediglich an einer hartnäckigen Gonorrhoe, aber nicht an liquorpositiver Lues leiden. einführen wird, bezw. ob sie als nicht zu angreifend angesehen werden muß, ist vorläufig auch nach Ansicht von Herrn Professor Mulzer weiter abzuwarten. Erst die Sammlung umfangreicheren Beobachtungsmaterials und das weitere Studium der Impfmalaria als solcher wird hierüber entscheiden. Ob es sich schließlich empfehlen wird, auch Fälle von Lues I mit und ohne Liquorveränderungen bereits der Malariakur zu unterwerfen, bezw. ob dies Verfahren vorteilhaft sein würde, muß noch offengelassen werden. Diese und ähnliche Bestrebungen, das Anwendungsgebiet der Infektionstherapie weiter auszudehnen, müssen vorläufig als im Versuchsstadium befindlich betrachtet werden und sind wenig geeignet, bereits in die breitere ärztliche Praxis einzudringen.

Der Wirkungsmechanismus der Impfmalaria.

Abgesehen von der Tatsache, daß die Impfmalaria klinisch in einem hohen Prozentsatz von Fällen zu einer weitgehenden Besserung bezw. Heilung der Lues führt, ist über den feineren Wirkungsmechanismus der Infektionstherapie zur Zeit noch nichts Eindeutiges und Sicheres bekannt. Es muß jedoch angenommen werden, daß die Malariawirkung keine reine Fieberwirkung darstellt. Herr Professor Mulzer neigt der Auffassung zu — und steht damit der Ansicht Kyrle's nahe, daß die „Auflockerung" der Gewebe, welche die Malaria mit sich bringt, den antisyphilitischen Mitteln die Wege in die Gewebe öffnet. Für diese Theorie läßt sich die Feststellung von Heuck und seinem Schüler Vonkennel verwerten, daß während der Malariakur eine erhöhte Wismutmenge im Liquor nachweisbar ist, was am einfachsten durch eine erhöhte Durchlässigkeit der Meningen erklärt wird. Auch eine biologische Wirkung — Reiz

auf das aktive Mesenchym — spielt sicherlich eine große Rolle. Der erhebliche Gewichtssturz, den die meisten Patienten erleiden, führt nach Ansicht von Herrn Professor Mulzer zu einer starken allgemein-somatischen Reaktion, welche der Eliminierung des luetischen Prozesses günstig ist. Einige Autoren denken an die Aktivierung und Steigerung fermentativer Prozesse im chemischen Sinne durch die Impfmalaria: Zum Abbau der Malariaplasmodien erzeugt der Körper Fermente, welche auch die Syphilis-Spirochaeten, die man sich chemisch ähnlich gebaut denkt, wie die Malariaplasmodien, mit vernichten.

Diese Theorie begegnet den ursprünglichen Auffassungen von Plaut und Steiner, die sie zur Überimpfung der Lues mit Rekurrensspirochaeten bewogen. Endgültiges ist jedoch über den Wirkungsmechanismus der Impfmalaria vorläufig nicht zu sagen, erst die weitere experimentelle Bearbeitung dieses Problems, welches sicherlich einen sehr kompliezierten biologischen Vorgang darstellt, wird hoffentlich bald Klarheit schaffen. Der therapeutische Wert der Impfmalaria wird durch unsere Unkenntnis auf diesem Gebiete natürlich nicht berührt, indessen werden die Wege, einen Ersatz für die Impfmalaria zu finden, auf diese Weise leider weitgehend versperrt.

Die technische Durchführung der Malariakuren.

Nachdem ich in meinen bisherigen Ausführungen referierend kurz gezeigt habe, daß die Infektionstherapie der Lues lebhaftes dermatologisches Interesse gewonnen hat, wende ich mich nunmehr meiner eigentlichen Aufgabe zu, die technische Durchführung der Impfmalariakuren darzustellen und zwar unter Zugrundelegung der Gesichtspunkte, die sich in der Universitäts-Hautklinik in Hamburg ergeben haben und hier als am zweckmäßigsten angesehen werden. Dabei soll die klinische Seite (Indikationsstellung, Heilwirkung etc.) geflissentlich unberührt bleiben.

Es liegt im Interesse der Patienten, daß die Infektionstherapie in möglichst kurzem Zeitraum unter Einhaltung der als optimal erkannten Anzahl von Fieberattacken absolviert wird. Herr Professor Mulzer läßt die Kuren normalerweise so durchführen, daß zunächst eine halbe kombinierte Kur (3,0 gr Neosalvarsan plus 10 ccm Wismutpräparat) vorausgeschickt wird, danach wird eine Malariakur mit durchschnittlich 10 Anfällen eingefügt, kupiert und die zweite Hälfte der kombinierten Kur (abermals 3,0 gr

Neosalvarsan plus 10 ccm Wismutpräparat) angeschlossen. Um die Länge der Kuren aus wirtschaftlichen Gründen (Berufstätigkeit der Patienten, Kassenverpflichtungen, Krankenhausaufenthalt) auf ein Minimum zu beschränken, sind anzustreben, 1) möglichst kurze Inkubationszeiten, 2) eine möglichst regelmäßige Folge der Fieberattacken (angestrebt wird der Tertianatyp), und 3) eine absolut zuverlässige aber möglichst kurzfristige Kupierungszeit. Während der Inkubationszeit ist die Fortführung der antiluetischen Kur mit Salvarsan und Wismut bekanntlich nicht möglich, dagegen kann die Kupierungszeit bereits wieder für die Fortsetzung der spezifischen antiluetischen Therapie ausgenutzt werden. Die Infektionstherapie erfordert selbstverständlich stationären Aufenthalt der Patienten und nimmt abgesehen von unvorhergesehenen Verzögerungen im allgemeinen 4 Wochen in Anspruch.

Die Inkubationszeit bei Impfmalaria.

Zahlreiche Autoren sind bestrebt gewesen, die Inkubationszeiten möglichst abzukürzen. Das Gros der Fälle bekommt bekanntlich innerhalb des dritten bis zehnten Tages den ersten Anfall, eine Minderzahl von Fällen zwischen dem elften und zwanzigsten Tage, Ausnahmefälle bis zum dreißigsten Tage, in ganz seltenen Fällen geht die Impfmalaria nicht an. Vor einer Neuimpfung mit Malaria soll mindestens 30 Tage gewartet werden. Nach den Angaben der Literatur sollen die Inkubationszeiten am kürzesten sein, wenn mindestens 5—8 ccm Malariablut kurz vor dem dritten bis vierten Anfall vom Spender entnommen und untravenös unverzüglich auf den Empfänger übertragen werden. Diese Angaben der Literatur wurden wegen der großen praktischen Bedeutung in der Hautklinik an reicherem Material einer erneuten Prüfung unterzogen. Die Versuchsanordnungen erfolgten in folgender Weise:

1. Versuchsreihe: Von einem Patienten A. wurden vor dem vierten Anfalle einzeitig je 5 ccm Malariablut frisch entnommen, unverzüglich auf 6 weitere Patienten übertragen und zwar auf Pat. B. und C. intravenös. D. und E. intramuskulär, F. und G. subkutan.

Abb. 1
(Schematische Darstellung der Versuchanordnung.)

Ergebnis: Die Inkubationszeit ist von der Injektionsart nicht abhängig.

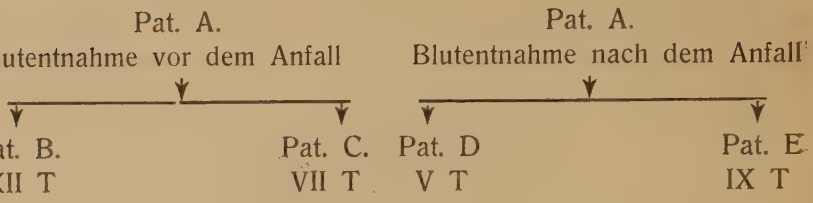
2. Versuchsreihe: Von einem Patienten A. werden kurz vor dem Anfall 4 ccm auf Pat. B. und C. und 8 ccm auf Pat. D. und E. übertragen.

Abb. 2
(Schematische Darstellung der Versuchsanordnung).

Ergebnis: Die Blutmenge ist für die Inkubationszeit nicht ausschlaggebend.

3. Versuchsreihe: Von einem Patienten A. werden 5 ccm Blut 1) kurz vor dem Anfalle auf Pat. B. und C. und 2) 5 ccm Blut kurz nach dem Anfalle auf Pat. D. und E. übertragen.

Abb. 3. (Schematische Darstellung der Versuchsanordnung.)



Ergebnis:

Die Inkubationszeit ist nicht abhängig von dem Zeitpunkt der Blutentnahme.

Fassen wir die gewonnenen Ergebnisse, die hier nur schematisch wiedergegeben worden sind, kurz zusammen, so ergibt sich, daß die Inkubationszeit durch Anwendung einer besonderen Technik nicht abgekürzt werden kann. Sie ist abhängig 1) von der Individualität des Patienten und 2) allem Anschein nach von periodisch wechselnden Eigentümlichkeiten des Plasmodiengemisches. Der periodische Wechsel des Plasmodiengemisches findet seinen Ausdruck in Zeiten mit relativ kurzen Inkubationsterminen und mit vorwiegend langen. Weder durch klinische Beobachtung noch durch parasitologische Studien ist es möglich, auf die Länge der Inkubationszeiten Einfluß zu gewinnen, d. h. mit anderen Worten, die Länge der Inkubationszeit ist in keinem Fall vorauszusehen.

B. Der Fiebertyp bei der Impfmalaria.

Wie schon früher betont, ist für die Durchführung der Impfmalariakur der Fiebertyp von großer Bedeutung. Erstrebenswert ist in allen Fällen ein regelmäßiges Fieber im Sinne der Tertiana. Dieser Fiebertyp ermöglicht einmal in den fieberfreien Zeiten den Patienten Wismutpräparate zu injizieren, um so die erhöhte Durchlässigkeit der Meningen für das Metall auszunutzen, andererseits lehrt die Erfahrung, daß die Patienten bei regelmäßiger Tertiana bei weitem nicht so angegriffen werden und körperlich herunterkommen, wie z. B. bei einer Quotidiana. Auch beobachtet man bei Fieberattacken im Sinne der Quotidiana viel häufiger Zwischenfälle von Seiten des Herzens, die zu einem vorzeitigen Abbrechen der Malariakur zwingen. Auch in den Fällen, die später eine

regelmäßige Tertiana erkennen lassen, d. h. also im Groß der Fälle, beobachtet man im Anfang eine über meist mehrere Tage sich erstreckende Fieberbewegung, die den Typus der sich anschließenden regelmäßigen Kurve nicht erkennen läßt. Es wird allgemein angenommen, daß während dieser Fieberzeit vom Organismus einige Entwicklungsstadien des Plasmodiengemisches unterdrückt werden, sodaß später ein regelmäßiger Fieberverlauf resultiert. Naturgemäß ist das Streben der Autoren schon sehr früh darauf hinausgegangen, den Fiebertyp fest in die Hand zu bekommen und ihn durch Auswahl der Spender vorauszusehen. So finden sich Angaben in der Literatur, daß möglichst nur von Tertiana nach dem 3. bis 4. Anfall abgeimpft werden soll und zwar am besten kurz vor dem Anfall oder im beginnenden Fieberanstieg. Da diese Frage von größtem praktischen Interesse ist, wurde sie in der Universitäts-Hautklinik erneut einer systematischen Prüfung unterzogen.

Zunächst wurde an einem größeren Material festgestellt, daß der Fiebertyp nicht dadurch geändert wird, daß man vor dem Anfall oder nach dem Anfall die Impfmalaria überträgt. Ein Unterschied in der Regelmäßigkeit der Fieberanfälle wurde nicht gefunden.

Ferner wurde von regelmäßiger Tertiana nach dem 3. bezw. 4. Anfall einzeitig auf mehrere Patienten Malariablut übertragen. Der Versuch erfolgte nach folgendem Schema:

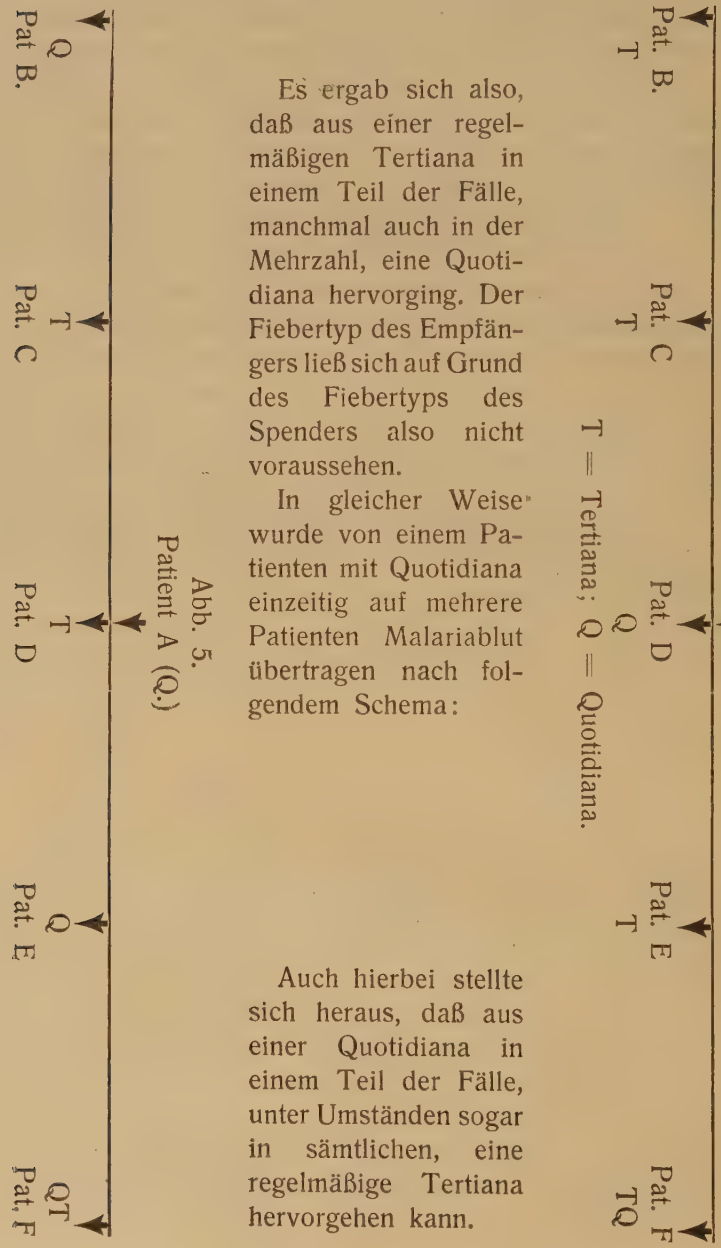


Abb. 4.
Patient A. (T.)

T = Tertiana; Q = Quotidiana.

Es ergab sich also, daß aus einer regelmäßigen Tertiana in einem Teil der Fälle, manchmal auch in der Mehrzahl, eine Quotidiana hervorging. Der Fiebertyp des Empfängers ließ sich auf Grund des Fiebertyps des Spenders also nicht voraussehen.

In gleicher Weise wurde von einem Patienten mit Quotidiana einzeitig auf mehrere Patienten Malariablut übertragen nach folgendem Schema:

Abb. 5.
Patient A (Q.)

Auch hierbei stellte sich heraus, daß aus einer Quotidiana in einem Teil der Fälle, unter Umständen sogar in sämtlichen, eine regelmäßige Tertiana hervorgehen kann.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß weder der Zeitpunkt der Blutabnahme im Verlauf der Fieberattacken ausschlaggebend ist für die Fieberbewegung beim Spender, noch auch die beim Spender beobachtete Fieberkurve etwas sagen läßt über die Fieberkurve beim Empfänger. Wir haben demnach die Fieberbewegung beim Empfänger vorläufig nicht in der Hand, und es gibt keine Methode, sie irgendwie zu beeinflussen.

In der Hautklinik wurden die in den letzten Jahren stattgehabten Malariablutübertragungen von Patient zu Patient in Stammbäumen zusammengestellt. Diese Stammbäume lassen erkennen, daß sich zwischen Perioden mit gehäuftem Auftreten von regelmäßigem Fieber und kurzem Inkubationszeiten und Perioden mit unregelmäßigen Fieberbewegungen und dann teilweise auch längeren Inkubationen unterscheiden läßt. Wird von einem Patienten mit regelmäßiger Tertiana auf etwa 10 Patienten einzeitig Malariablut übertragen und tritt unter diesen Empfängern auch nur bei einem ein Fiebertyp im Sinne der Quotidiana auf, so ist damit bewiesen, daß in der Folgezeit das Plasmodiengemisch voraussichtlich zu einer Häufung von Unregelmäßigkeiten Veranlassung gibt. In solchen Fällen ist es dann gleichgültig, ob man von der Quotidiana oder von der von einer Tertiana weiterimpft, auch die Tertiana enthält gewissermaßen latent die Neigung zu einem unregelmäßigen Fieberverlauf bei späteren Empfängern.

Die Coupierung der Impfmalaria.

Die Coupierung der natürlichen Malaria erfolgt heute allgemein mit Chinin, dem souveränen Mittel gegen den Malariaparasiten. In neuerer Zeit hat sich neben dem Chinin das synthetisch hergestellte Präparat Plasmochin Bayer/Leverkusen großes Ansehen erworben. Auch mit Cadmiumpräparaten sind in neuerer Zeit Coupierungen der natürlichen Malaria versucht worden, ohne daß sich bisher über den Wert derartiger Präparate eindeutiges sagen läßt. Von der natürlichen Malaria unterscheidet sich die Impfmalaria besonders auch dadurch, daß sie auffällig leicht zu coupieren ist und daß sie nur bei unzureichender Coupierung zu Rezidiven führt. Im allgemeinen besteht demnach auch keine Veranlassung, von dem bewährten Chinin, das sich immer als ausreichend erweist, abzugehen und nur in solchen Fällen, die gegen Chinin eine Idiosynkrasie besitzen oder in Fällen, die trotzdem ausnahmweise Rezidive der Impfmalaria bekommen, besteht Grund, andere Präparate heranzuziehen.

Nach Ziemann, Handb. der Tropenkrankheiten, wirkt das Chinin

1) in allen Stadien der Schizonten schädigend auf die letzteren,
2) diese Wirkung ist graduell sehr verschieden, je nach den Entwicklungsstadien der Parasiten und dem Chininquantum,
3) das Chinin wirkt am sichersten auf die freien Merozoiten und die jungen Schizonten, welche den roten Blutkörperchen noch aufgelagert und noch nicht in die Substanz derselben eingesunken sind,
4) auf die erwachsenen Gametozyten hat das Chinin z. Teil keine Wirkung, dagegen werden die jungen und die halberwachsenen Gametozyten der Tertiana ebenfalls abgetötet,
5) unter den Gametozyten scheinen am resistentesten gegen Chinin wieder die Macrogameten zu sein.

Während man ursprünglich eine direkte Einwirkung des Chinins auf die Malariaplasmodien angenommen hatte, wurde, von einem Teil der Autoren, besonders in der Aera der Reiztherapie wie übrigens auch beim Salversan eine indirekte Wirkung auf dem Umwege über Körpergewebe vermutet. Erst in neuerer Zeit hat man ein tieferes Verständnis für die direkte Wirkung der Chemotherapeutica gewonnen und die meisten Autoren neigen wieder der Auffassung zu, daß die Chininwirkung auf die Plasmodien eine direkte ist. Unbekannt ist noch, ob das Chinin auf den Protoplamaleib oder auf das Chromatin wirkt. Aus dem Umstand, daß der Protoplasmaleib mit Chinin abgetöteter Plasmodien schollig zerfällt, hat man geschlossen, daß der Protoplast hauptsächlich vom Chinin geschädigt wird.

Da die Erfahrung lehrt, daß die Impfmalaria mit großer Regelmäßigkeit durch Chinin kupiert wird, liegt die Annahme nahe, daß die Gametozyten bei der Impfmalaria besonders empfindlich gegen Chinin sind. Vielleicht liegt hierin ein gewisser Unterschied gegenüber der natürlichen Malaria.

Über das Quantum Chinin, das bei der Impfmalaria zu geben ist, weichen die Ansichten der Autoren noch von einander ab. Die zur Zeit gebräuchlichsten Dosierungsmethoden seien im folgenden kurz zusammengestellt:

I. Methode der Wiener Klinik (Wagner-Jauregg).

3 Tage lang zweimal 0,5 gr Chinin. bisulf., dann 4 Tage lang einmal tägl. 0,5 gr Chinin. bisulf. per os,

II. Methode Mühlens und Kirschbaum:

3—5 Tage lang zweimal 0,5 Chinin. muriat., erste Dosis intramuskulär. 5 Tage Pause. 2 Tage lang zweimal 0,5 Chinin. muriat. 5 Tage Pause. Zweimal 0,5 Chinin. muriat. 2 Tage lang. 5 Tage Pause. Zweimal 0,5 Chinin. muriat, 2 Tage lang. 5 Tage Pause. 2 Tage zweimal 0,5 oder zweimal 0,3 Chinin. muriat. Oder: 3 Tage lang 1 gr salzsaures Chinin auf zwei Einzeldosen, dann 3 Tage lang, 0,5 Chinin auf eine Tagesdosis. 6 Tage Pause. 4 Tage lang 0,5 gr Chinin. muriat. 6 Tage Pause. 3 Tage 0,5 Chinin.

III. Methode Plehn:

Zweimal täglich 0,5 gr Chinin. bimutriatic. intramuskulär 2 Tage lang. Am dritten Tag einmal 0,5 Chinin. bim. intramuskulär. Bei Rezidiven am vierten Tage: 0,5 Chinin. bim. intramuskulär einmal täglich 2—3 Tage lang. 4 Tage Pause. 2 -3 Tage 0,5 Chinin. bim. einmal täglich intramuskulär. 4 Tage Pause. 2—3 Tage 0,5 Chinin. bim. einmal täglich.

IV. Methode Kihn:

7 Tage lang zweimal täglich 0,5 Chinin. muriat. per os. 1 Tag Pause. 5 Tage zweimal täglich 0,5 Chinin. muriat. 2 Tage Pause. 4 Tage lang 0,5 Chinin. muriat. zweimal täglich. 4 Tage Pause. 3 Tage lang 0,5 Chinin. muriat. zweimal täglich. Nach 2 Tagen Provokation: 10 ccm Aolan intramuskulär.

V. Methode Heuck:

H. verwendet zur Kupierung das Solvochin- einer 25 %igen basischen wässerigen Chininlösung von einer wasserstoffionen Konzentration 7,2. Möglichst kurz nach dem letzten Anfall werden 2 ccm Solvochin intramuskulär verabfolgt, nach 5 Stunden ebenfalls und nach weiteren 5 Stunden die gleiche Dosis. Am nächsten Tage 0,45 gr Salvarsan und am dritten Tage wieder Solvochin 3mal zwei ccm wie am ersten.

Neuerdings wurde das Plasmochin von Sioli zur Kupierung der Impfmalaria der Paralytiker verwendet und gute Ergebnisse erzielt. In der Hautklinik Hamburg läßt Herr Professor Mulzer seit langem die Kupierung der Impfmalaria mit Chinin. hydrochloricum durchführen. Unmittelbar nach dem letzten Anfall erhalten die Patienten zunächst 5 Tage lang 5mal täglich 0,2 gr Chinin, dann 4 Tage lang 4mal täglich 0,2, dann 3 Tage lang 3mal täglich 0,2, weiter 2mal täglich 0,2 und schließlich einmal täglich 0,2 gr Chinin. Die Kupierung dauert also im Ganzen 15 Tage.

Am zweiten Tage nach dem letzten Anfall erfolgt die erste Neosalvarsan-Injektion zu 0,45 gr, sodaß auch die Salvarsanwirkung für die Kupierung ausgenutzt wird. Bei dieser Methode der Kupierung wurde an großem Material niemals ein Malariarezidiv beobachtet, weshalb die Kupierung mit der beschriebenen Methode und Chininmenge als unbedingt zuverlässig angesehen werden kann.

In letzter Zeit wurden in der Hautklinik auch Versuche mit der Solvochinkupierung nach der Methode von Heuck durchgeführt, dabei stellte sich heraus, daß das Solvochin intramuskulär doch recht schmerzhaft ist, leider wurden in einigen Fällen auch Rezidive gesehen, die vorläufig Veranlassung gaben, an der bewährten Chininkupierung in der oben beschriebenen Weise festzuhalten.

Zusammenfassung.

1) Zunächst wird die historische Entwicklung der Infektionstherapie bei Lues kurz geschildert,

2) werden die Ergebnisse mit der Impfmalaria bei Paralyse, Tabes und liquorpositiver und Wassermann-resistenter Lues sowie bei Gonorrhoe zusammengefaßt und der große Wert der Infektionstherapie der Lues an Hand der bisher gemachten Erfahrungen dargetan,

3) wird die technische Seite der Durchführung von Malariakuren besprochen. Es läßt sich keine besondere Methodik herausarbeiten, durch die eine Abkürzung der Inkubationszeit und des Fiebertyps zu erreichen ist,

4) Als Kupierungsmethode hat sich am besten bewährt die Chininkupierung, mit der sich in allen Fällen sichere Rezidivfreiheit erzielen läßt, während andere Kupierungsmethoden häufiger zu Rückfällen führen.

Zum Schluß erlaube ich mir, Herrn Professor Mulzer für die Überlassung des Themas, Materials, und Herrn Dr. Keining für seine freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen besten Dank zum Ausdruck zu bringen.

Literaturverzeichnis.

Bering — M. m. W. 1925, Nr. 35, S. 1455; Zbl. f. d. ges. N. u. P. 1925, Bd. 39, N. 9, 10; Kl. W. 1925, 4. Jg. Nr. 28, S. 1381; M. m. W. 1927, S. 719; D. m. W. 1926, S. 1611, M. m. W. 1926, S. 2016.

Boeck — Jahrb. f. Psych. 1896, Bd. 14.

Buschke u. Kroè — Kl. W. 1922, Nr. 47, S. 2323; Kl. W. 1922, Nr. 47; Kl. W. 1922, Nr. 50, Kl. W. 1923, Nr. 21, Kl. W. 1923, Nr. 27.

Finger — Arch. f. D. Bd. 113, S. 285; W. m. W. 1926, Nr. 1.

Gerstmann — vgl. Kihn.

Hoffmann — D. Z. 1925, 43, S. 296.

Heuck — D. m. W. 1927, S. 98.

Kaposi — Path. Ther. der Syph. Stuttgart 1891.

Kaufmann — Inaug. Diss. Kiel 1901; Kl. W. 1926, S. 630.

Kihn — Die Behandlung der quartären Syphilis mit akuten Infektionen. I. F. Bergmann, München 1927.

Köster — Inaug. Diss. Bonn 1848.

Kyrle — vgl. Kihn.

Leidesdorf — Psych. Korr. Bl. 1853; W. m. W. 1861, Schmidt's Jahrbuch 148.

Mayer — Exotische Krankheiten, J. Springer, Berlin 1924.

Matauchek u. Pilcz: Z. f. d. ges. N. u. P. 1913, Bd. 9, 1913, Bd. 15.

Mulzer — M. m. W. 1927, S. 254.

Nasse — Allg. Z. f. Psych. Bd. 21, ebenda 1864, Bd. 29, ebenda 1870, ebenda 1871 Bd. 27.

Plaut u. Steiner — vgl. Kihn.

Ruge — Die Behandlung der S. mit Malaria. Z. f. H. u. G. Bd. XXIV, H. 1/2.

Schlager — Oesterr. Z. f. prakt. Heilk. 1857, W. m. Z. 1868.

Scherber — W. m. W. 1917, W. kl. W. 1926, S. 73.

Scholz — D. m. W. 1926, S. 286.

Sioli — A. f. Schiffs- u. Trop. Bd. 30, Nr. 3.

Stückgold — Inaug. Diss. Berlin 1919.

Vonkennel — Die Malariabehandlung der Frühlues. S. Karger, Berlin 1927.

Wagner-Jauregg: Literaturzusammenstellung. vgl. in Kihn S. 327.

Ziemann — in Mense Handbuch der Tropenkrankheiten. Ambrosius Barth, Leipzig.

LEBENSLAUF.

Ich, Abdel Masih Gayed el Mangabadi, bin am 17. Oktober 1899 in Sohag-Kairo als Sohn des Kaufmanns Gayed el Mangabadi und seiner Ehefrau Mariam, geb. Mangabadi, geboren. Ich besuchte das Gymnasium Babelhadid in Kairo, wo ich im Mai 1919 das Reifezeugnis erhielt.

Ich begann das Studium der Medizin im Sommersemester 1923 und besuchte die Universitäten in Würzburg, Rostock, Giessen, Freiburg und Hamburg. Im Herbst 1925 habe ich die ärztliche Vorprüfung in Giessen bestanden und das Staatsexamen an der Hamburgischen Universität am 3. März 1928.

Hamburg, den 27. Februar 1928.